

Vliv jaterní cirhózy na farmakokinetiku a farmakodynamiku léčiv

F. Perlík

Farmakologický ústav 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta doc. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D.

Souhrn: Metabolické funkce jater se významně podílejí na celkové clearance řady léčiv. U jaterní cirhózy se na snížené eliminaci léčiv uplatňují průtok krve játry, funkce hepatocytů a množství jaterní tkáně. Farmakokinetické a farmakodynamické změny závisí na charakteru a stupni jaterního poškození a na vlastnostech podaného léčiva. Hepatocyty mají různou extrakční schopnost ve vztahu k jednotlivým léčivům. Mezi léčiva s vysokou jaterní extrakcí patří např. anodyna, propranolol, metoprolol, verapamil a lidokain. Tato léčiva výrazně závisí na prvním průchodu játry. Při intrahepatálním a extrahepatálním zkratování krve se podstatně zvyšuje jejich biologická dostupnost a snižuje se clearance. Snížení jaterní clearance u léčiv s nízkým extrakčním koeficientem, např. chlórdiazepoxidu, diazepamu nebo furosemidu, je dáno omezením vlastní funkční kapacity eliminovat léčivo. Predikce jaterní metabolické poruchy na základě běžného biochemického vyšetření enzymových aktivit není postačující. U pokročilé jaterní cirhózy mají zvýšené riziko léčiva s malou terapeutickou šíří. Vždy je potřebné zvážit, zda je farmakoterapie nutná, používat malé dávky a pečlivě sledovat nemocného.

Klíčová slova: clearance léčiv – farmakodynamika – farmakokinetika – jaterní cirhóza – úprava dávkování

Effect of liver cirrhosis on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs

Summary: Metabolic liver functions are significantly involved in the total clearance of a number of drugs. In liver cirrhosis the reduced drug elimination is a result of the blood flow through the liver, hepatocytes function and volume of hepatic tissue. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes depend on the nature and degree of hepatic impairment and on the characteristics of the dosed drug. Hepatocytes have a different extraction ability with respect to the individual drugs. The following are examples of drugs with high hepatic extraction: anodyne, propranolol, metoprolol, verapamil and lidocaine. These drugs are significantly dependent on the first passage through the liver. Intrahepatic and extrahepatic collateral blood flows significantly increase their biological availability and reduce the clearance. The reduction in hepatic clearance of drugs with low extraction coefficient, such as chlórdiazepoxide, diazepam or furosemide, is a result of its own limited functional capacity to eliminate the drug. Predicting a hepatic metabolic disorder based on a common biochemical assessment of enzyme activities is not sufficient. In advanced liver cirrhosis a higher risk is demonstrated for drugs with a narrow therapeutic width. It is always necessary to take into account whether the pharmacotherapy is necessary, use small doses and cautiously monitor the patient.

Key words: drug clearance – pharmacodynamics – pharmacokinetics – liver cirrhosis – dose adjustment

Úvod

Játra mají mimořádný význam pro farmakokinetiku i farmakodynamiku řady léčiv a jejich metabolitů. Eliminační funkce jater má značnou funkční rezervu a závisí na charakteru a stupni jaterního poškození a na vlastnostech podaného léčiva. U nemocných s jaterní cirhózou může být farmakokinetika léčiv ovlivněna biotransformační funkcí jater, krevním průtokem, vazbou na krevní bílkoviny a biliární exkrecí. Nemocní s poruchou funkce jater mohou také odlišně reagovat na terapeutické, případně toxické působení některých léčiv. Cílem přehledu je upozornit na farmakokinetické a farmakodynamické změny a na zásady

úpravy dávkování léčiv u nemocných s jaterní cirhózou.

Farmakokinetika léčiv

Metabolické funkce jater se významně podílejí na celkové clearance řady léčiv. Jejich eliminace je ovlivňována několika faktory, které mohou být postiženy rozdílným způsobem.

Jaterní clearance (CL_H) závisí na průtoku krve játry (Q_H) a extrakčním koeficientem léčiva (E_H):

$$CL_H = Q_H \times E_H$$

E_H je závislý na jaterním krevním průtoku, vnitřní clearance nevázaného léčiva (CL_{int}) a na podílu nevázaného léčiva (f_u). Platí následující vztah:

$$CL_H = Q_H \times \frac{f_u \times CL_{int}}{Q_H + f_u \times CL_{int}}$$

CL_{int} zahrnuje souhrnnou aktivitu biotransformačních enzymů, transportérů a exkreci látek žlučí. Podle schopnosti jater odstraňovat léčiva z cirkulace rozlišujeme látky s vysokou extrakcí ($E_H > 0,7$) s nízkou extrakcí ($E_H < 0,3$) nebo se střední extrakcí ($0,3 < E_H < 0,7$). Clearance léčiv s vysokou extrakcí je převážně podmíněna krevním průtokem a je relativně nezávislá na vazbě na krevní komponenty a na aktivitě enzymů a transportérů. Snížení jaterní clearance léčiv s vysokým extrakčním koeficientem spočívá v omezení krevního proudu vedeného

Tab. 1. Zvýšená biologická dostupnost při perorálním podávání léčiv s vysokou jaterní extrakcí u nemocných s jaterní cirhózou.

Léčivo	Zdraví	Jaterní cirhóza	Násobné zvýšení
karvedilol	0,19	0,83	4,4
labetalol	0,33	0,63	1,9
midazolam	0,38	0,76	2,0
metoprolol	0,50	0,84	1,7
morfin	0,47	1,01	2,1
petidin	0,48	0,87	1,8

Tab. 2. Skóre dle Childa a Pugh.

	Bodové hodnocení		
	1	2	3
bilirubin celkový (μmol/l)	< 34	34–50	> 50
albumin (g/l)	> 35	28–35	< 28
INR	< 1,7	1,71–2,20	> 2,20
ascites	není	léky ovlivnitelný	neovlivnitelný
jaterní encefalopatie	není	stadium I–II	stadium III–IV

Výsledné bodové skóre cirhózy: A – mírná 5–6, B – střední 7–9, C – těžká 10–15.

kolem funkčních hepatocytů. Mezi léčiva s vysokou jaterní extrakcí patří některá anodyna, propranolol, metoprolol, verapamil a lidokain. Do této skupiny se řadí také trimetoprim [1]. Při intrahepatálním a extrahepatálním zkratování krve se při perorálním podání podstatně zvyšuje biologická dostupnost léčiv (tab. 1) [2].

Naopak clearance léčiv s malou jaterní extrakcí je převážně ovlivněna změnou vazby na krevní bílkoviny a enzymatickou aktivitou jater. Snížená jaterní clearance byla prokázána např. u chlórdiazepoxidu, diazepamu a furosemidu. Pokles metabolických funkcí u jaterní cirhózy shrnul Doligalski et al [3]. Uplatňuje se absolutní pokles funkčních hepatocytů a snížení enzymatické aktivity. Široce používaným substrátem pro hodnocení metabolické funkce jater je kofein. Jako indikátor aktivity CYP1A2 se nám osvědčila fenotypizace tímto substrátem [4]. Reakce I. fáze biotransformace, většinou katalyzované monooxygenázovým systémem cytochromu P-450, jsou obvykle postiženy výrazněji než konjugací

reakce II. fáze. Ukazuje se, že substráty CYP2C19 mohou být hůře metabolizovány již při lehké formě jaterní cirhózy, naopak snížená clearance substrátů CYP1A2, CYP2D6 a CYP2E1 se manifestuje až u dekompenzovaného onemocnění.

Farmakodynamika léčiv

V závislosti na typu léčiva bylo u nemocných s jaterní cirhózou pozorováno jak snížené, tak i zvýšené působení některých látek. Pokles účinku se projevil např. u beta-blokátorů a diuretik.

Teoreticky lze předpokládat snížení účinku všech beta-blokátorů, protože je prokázána významná korelace mezi sníženou jaterní funkcí a poklesem chronotropní aktivity izoprenalinu [5]. Při klinickém hodnocení jsme např. zjistili snížené bradykardizující účinky metipranololu i při vyšších koncentracích léčiva u nemocných s pokročilou jaterní cirhózou [6]. Domníváme se, že to lze vysvětlit nižší citlivostí β-adrenoreceptorů u nemocných s jaterní cirhózou. Snížení účinku diuretik bylo po-

zorováno u nemocných s pokročilou cirhózou jater [7]. Ve srovnání s kontrolami je u cirhotiků nutná vyšší koncentrace furosemidu v renálních tubulech k vyloučení stejného množství sodíku.

Zvýšenou citlivost nemocných lze pozorovat při používání analgetik, anxiolytik a sedativ. Při stejné koncentraci léčiva jako u zdravých subjektů je u cirhotiků výraznější centrální tlumivé působení. Příčinou mohou být změny prostupnosti hematoencefalické bariéry a zvýšená stimulace receptorů kyseliny γ-aminomáselné. Mimořádně významná nežádoucí reakce se projevuje jako renální selhání po podání nesteroidních antirevmatik, u nemocných s jaterní cirhózou provázenou ascitem.

Hodnocení jaterní funkce

Predikce osudu léčiv u nemocných s jaterní cirhózou není snadná. Současné se uplatňuje více faktorů, zejména hepatocelulární porucha a portosystémové zkratování krve. K hodnocení krevního průtoku se používaly látky s vysokou jaterní extrakcí, např. indocyaninová zeleň, galaktóza a sorbitol. Vlastní zkušenosti s posuzováním portosystémového zkratování u nemocných s jaterní cirhózou jsme získali s použitím glycerol-trinitrátu [8]. K hodnocení metabolické funkce hepatocytů se používají látky, jejichž osud je málo ovlivněn krevním průtokem, např. antipyrin, kofein a midazolam. Praktické používání těchto testů komplikuje skutečnost, že jaterní extrakční koeficient není na rozdíl od ledvin konstantní a závisí na krevním průtoku. Proto není lineární vztah mezi clearance léčiva a clearance referenční látky, jakou je např. endogenní kreatinin při snížené renální funkci. Tato okolnost podstatně snižuje predikci osudu léčiv u jaterních onemocnění. Dosud nebyl prokázán význam testovacích látek pro predikci farmakokinetiky, použitelný v klinické praxi. Současné kvantitativní vyšetření nezávislého metabolického parametru

může, společně s klasifikací dle Childa a Pugh (tab. 2), predikci dále zlepšit. Hypoalbuminémie je klinicky důležitým údajem bodového hodnocení. Odhaduje se, že při hodnotách albuminu $> 30 \text{ g/l}$ je průtok krve játry snížen o 16 % a 27 % krevního proudu je zkracováno. Při poklesu albuminu $< 30 \text{ g/l}$ lze předpokládat snížení krevního průtoku o 50 % a zkracování podléhá až 60 % krevního proudu.

Úprava dávkování

Pro úpravu dávkování léčiv u nemocných s jaterní cirhózou platí následující obecná doporučení [2]:

- Léčiva s relativně vysokým jaterním extrakčním poměrem: pokud perorální podání zvyšuje biologickou dostupnost, je nutné snížit dávkování. Při poklesu jaterního průtoku se při systémové aplikaci snižuje plazmatická clearance.
- Léčiva s nízkou jaterní extrakcí a s vysokou vazbou na krevní bílkoviny ($> 90 \%$): při perorálním i nitrožilním podání závisí clearance těchto léčiv na vnitřní eliminační schopnosti jater a na nevázaném podílu léčiva v krvi. Úprava dávkování je nutná i při nezměněné celkové koncentraci léčiva, protože hypoalbuminémie u pokročilé jaterní cirhózy zvyšuje volnou frakci léku.
- Léčiva s nízkou jaterní extrakcí a s malou vazbou na krevní bílkoviny ($< 90 \%$): při perorálním i nitrožilním podání závisí clearance těchto léčiv na vnitřní eliminační schopnosti jater a na nevázaném podílu léčiva v krvi. Snížená funkce jater vyvolává pouze nevýznamné kolísání volného podílu a úprava dávkování může být nutná pouze při změně cel-

kové koncentrace, která je součtem vázané i nevázané části léčiva.

- Léčiva zčásti eliminovaná v nezměněné formě ledvinami: eliminace těchto látek se významně zhoršuje u nemocných s hepatorenálním syndromem.
- Zvětšení distribučního prostoru hydrofilních léčiv u nemocných s ascitem a otoky: pokud je nutný rychlý nástup účinku, je vhodné zvýšit nárazovou dávku. Protože se hydrofilní látky eliminují renálně, je nutné respektovat eliminační funkci ledvin.
- Léčiva s malou terapeutickou šíří: u nemocných s pokročilou jaterní cirhózou je nutná mimořádná obezřetnost.

Tématu úpravy dávkování jednotlivých skupin léčiv u nemocných se sníženou funkcí jater se věnují samostatné přehledy, týkající se např. léčiv chronického srdečního selhání [9], antivirotik [10] a antiarytmik [11].

Závěr

U pacientů s jaterní cirhózou je při zahájení farmakoterapie nutná mimořádná opatrnost. Platí to zejména u nemocných s pokročilým stadiem onemocnění provázeným ascitem, ikterem a encefalopatií. Vždy je potřebné zvážit, zda je farmakoterapie nutná, používat malé dávky a pečlivě sledovat nemocného. Zvýšené riziko mají léčiva s malou terapeutickou šíří, sedativa, centrálně působící analgetika a anxiolytika, která mohou vyvolat jaterní encefalopatii. Zvláštní pozornost vyžadují také léčiva, jejichž hepatotoxicita je závislá na dávce, ale také látky, které působí závažné poškození jater různými na dávce nezávislými imunopatologickými mechanismy. Některá léčiva mají vysokou pravděpodobnost he-

patotoxického působení, a jsou proto u nemocných se středně těžkým až těžkým onemocněním jater relativně kontraindikována. Do této skupiny patří např. izoniazid, rifampicin, erythromycin, deoxymykoin a vysoké dávky paracetamolu.

Práce vznikla za podpory projektu PRVOUK P25/LF1/2.

Literatura

- Perlík F, Haller A, Brodanová M et al. Změny farmakokinetiky trimetoprimu u nemocných s jaterní cirhózou. *Sb Lék* 1991; 93: 287–292.
- Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 1147–1161.
- Doligalski CT, Tong Logan A, Silverman A. Drug interactions: a primer for the gastroenterologist. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2012; 8: 376–383.
- Slanař O, Perlík F. Izoenzym cytochromu P450-1A2 a jeho fenotypizace. *Klin Farmakol Farmac* 2002; 16: 19–22.
- Ramond MJ, Comoy E, Lebrec D. Alterations in isoprenaline sensitivity in patients with cirrhosis: evidence of abnormality of the sympathetic nervous activity. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 191–196.
- Janku I, Perlík F, Tkaczykova H et al. Disposition kinetics and concentration-effect relationship of metipranolol in patients with cirrhosis and healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42: 337–340.
- Dao MT, Villeneuve JP. Kinetics and dynamics of triamterene at steady-state in patients with cirrhosis. *Clin Invest Med* 1988; 11: 6–9.
- Slanař O, Aubrecht J, Perlík F. Noninvasive evaluation of portal-systemic shunting by glyceryl-trinitrate. *Physiol Res* 2002; 51: 413–416.
- Sokol SI, Cheng A, Frishman WH et al. Cardiovascular drug therapy in patients with hepatic diseases and patients with congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 11–30.
- McCabe SM, Ma Q, Sligh JC et al. Antiretroviral therapy: pharmacokinetic considerations in patients with renal or hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 153–172.
- Klotz U. Antiarrhythmics: elimination and dosage considerations in hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 985–996.

prof. MUDr. František Perlík, DrSc.
<http://www.lf1.cuni.cz>
 e-mail: fperl@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 6. 3. 2013